

REC'D 07 NOV 2000
WIPO PCT

KR00/1151
대한민국특허청
KOREAN INDUSTRIAL
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Industrial
Property Office.

출원번호 : 특허출원 2000년 제 15091 호
Application Number

출원년월일 : 2000년 03월 24일
Date of Application

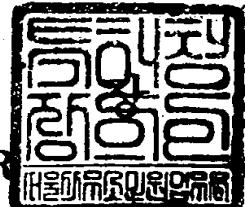
출원인 : 주식회사 엘지화학
Applicant(s)

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000 년 05 월 25 일



특허청
COMMISSIONER



【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2000.03.24
【발명의 명칭】	주사능이 개선된 소마토트로핀 조성을
【발명의 영문명칭】	The somatotropin formulation of improved syringeability
【출원인】	
【명칭】	주식회사 엘지화학
【출원인코드】	1-1998-001275-0
【대리인】	
【성명】	최승민
【대리인코드】	9-1998-000560-9
【포괄위임등록번호】	1999-067124-9
【대리인】	
【성명】	신영무
【대리인코드】	9-1998-000265-6
【포괄위임등록번호】	1999-067126-3
【대리인】	
【성명】	조인제
【대리인코드】	9-1999-000606-6
【포괄위임등록번호】	1999-067127-1
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김남중
【성명의 영문표기】	KIM,Nam Joong
【주민등록번호】	630216-1051710
【우편번호】	302-222
【주소】	대전광역시 서구 삼천동 한신국화아파트 603동 301호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	류제필
【성명의 영문표기】	RYOO,Je Phil
【주민등록번호】	541125-1551710

【우편번호】 305-340
【주소】 대전광역시 유성구 도룡동 현대아파트 103동 504호
【국적】 KR
【심사청구】 청구
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정
에 의한 출원심사 를 청구합니다. 대리인
최승민 (인) 대리인
신영무 (인) 대리인
조인제 (인)
【수수료】
【기본출원료】 20 면 29,000 원
【가산출원료】 5 면 5,000 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 14 항 557,000 원
【합계】 591,000 원
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 생체내 활성을 갖는 소마토트로핀과 적어도 1종의 지용성 비타민에 1종 이상의 약제학적으로 사용 가능한 윤활제로 구성되어 기존 비타민류를 사용한 소마토트로핀 제형의 단점인 저온 주사능이 보완되면서도, 동등 이상의 효과를 보여주는 개선된 소마토트로핀 조성물에 관한 것이다.

【색인어】

소마토트로핀, 지용성 비타민, 윤활제, 주사용 조성물

【명세서】**【발명의 명칭】**

주사능이 개선된 소마토트로핀 조성물 {The somatotropin formulation of improved syringeability}

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<1> 본 발명은 생체내 활성을 갖는 소마토트로핀의 조성물에 관한 것으로, 특히 소마토트로핀과 부형제들과의 적절한 혼합 조성을 만들어 동물에 비경구적으로 투여하기에 적절한 주사능을 갖도록 하는 조성을 제조함으로써, 주사 시에 불편함을 해결한 동시에, 매일 투여하여야 하는 번거로움을 해결하여 약제의 지속 효과를 얻을 수 있도록 고안된 조성물에 관한 것이다.

<2> 유전 공학의 발달로 유전자 재조합 기술에 의해 대량 생산이 가능해진 소마토트로핀은 소에서는 현재 산유량을 증가시킬 목적으로 상업적으로 이용할 수 있게 되었고, 돼지에서는 사료 효율 개선과 육질 개선 방향으로 계속 연구가 진행되고 있는 상황이다.

<3> 생체 내 활성을 갖는 소마토트로핀을 투여하는 방법으로서 현재까지 개발된 것은, 매일 투여하는 번거로움을 피하기 위해 과량의 소마토트로핀을 투여하여 단지 지속성만을 장시킨 제형들이 대부분이다. 이와 같은 기술로서는 미국특허 제5411951호나 5474980호를 예로 들 수 있는데, 이 기술들은 기존 항생제들(미국특허 제2491537호, 제2507193호

및 제3016330호), 옥사제핀의 파모에이트염(미국특허 제3676557호) 또는 호르몬의 일종인 릴락신(미국특허 제2964448호), 부신피질 자극 호르몬(미국특허 제3869549호), 황체호르몬 방출 인자(미국특허 제4256737호), 고나도트로핀(미국특허 제3852422호), 인슐린(미국특허 제2143590호, 제2174862호, 제2882203호, 제2920014호 및 제3102077호) 등 여러 가지 약물의 지속성 제형을 만들기 위해 이미 보편적으로 사용되어 왔던 기술로서, 식물성 오일만을 사용하면 짧은 시간 내에 약물이 충 분리되어 침전되므로, 알루미늄 모노스테아레이트와 같은 교질화제를 첨가, 가열하여 오일을 교질화 시켜 여기에 소마토트로핀 또는 기타 약물들을 균질, 혼합시켜 지속성을 연장시킨 제형들을 개시하고 있다.

<4> 이와 유사한 예로서 역시 지속성의 연장 만을 위해 오일을 사용한 또 다른 선행기술로서는, 유럽특허 제211691호로서 왁스와 오일의 혼합체에 소마토트로핀을 혼합하였으며, 역시 유럽특허 213851호에서도 오일과 상업적으로 이용가능한 글리세라이드 방출-변형물질(glyceride release-modifying agent)의 혼합체에 소마토트로핀을 혼합하여 제형을 제조하였다. 역시 유럽특허 제314421호에서는 오일에 흡수 조절 물질(예를 들면, 칼슘 스테아레이트와 텍스트란)을 첨가하여 소마토트로핀의 지속성을 연장시킨 제형들이 개시되었는데, 이들 역시 기존의 다른 약물에 적용되어 사용되어 왔던 오일 주사제 조성물에 단지 소마토트로핀 만을 치환하여 적용한 제형들이다.

<5> 지속성을 위해 오일을 사용하지 않은 기술로서는, 유럽특허 제193917호에 나온 바와 같이 수용성 탄수화물 중합체(예를 들면, 전분, 텍스트란)에 소마토트로핀을 혼합하여 지속성을 연장시키려는 시도도 있었으나, 오일에 혼합하여 투여한 제형들보다 지속성이 짧을 뿐 아니라, 수용성이기 때문에 소마토트로핀의 안정성에도 좋지 않을 것이다.

<6> 위에서 열거한 기술들과는 다른 기술들을 사용하여 역시 소마토트로핀의 지속성을 연장

하려고 한 기술들로는, 미국특허 제4861580호를 들 수 있는데 소마토트로핀을 포스파티딜 콜린(phosphatidyl choline), 포스파티딜 에탄올아민(phosthatidyl ethanolamine)과 알파 토코페롤 헤미석시네이트 트리스 염(α -tocopherol hemisuccinate Tris salt)과 같은 지용성 물질을 사용해 리포좀을 제조하여 투여한 기술이 있으며, 미국특허 제4675189호에서는 소마토트로핀을 생체 적합성 고분자를 사용해 미세 캡슐화 시켜 지속성을 연장시키려는 기술들도 있었다. 그리고 미국특허 제4857506호에서는 다중 에멀션(multiple water-in oil-in water emulsion)을 제조하여 소마토트로핀의 지속성을 연장시키려 하였지만, 이러한 기술들은 지속성이 짧거나 고도의 기술을 요하여 제조공정이 매우 복잡하며, 안정성도 좋지 않을 뿐 아니라 바라는 형태의 소마토트로핀을 제조하는 회수율도 좋지 않아 상업화시키기가 매우 어렵다.

☞ 이 밖에 또 다른 기술로서는 소마토트로핀의 지속성을 연장하고자 고형 제형을 제조하여 이식 조성물을 제조하는 것이다. 이와 같은 선행기술들로는 미국특허 제4452775호, 제4761289호, 제4765980호, 제4774091호, 제4786501호, 제4863736호, 제5035891호, 제5198422호, 제5228697호, 제5356635호, 제5595752호, 유럽특허 제246540호, 제462959호, PCT/US92/01877호, PCT/US91/08129호, PCT/US90/01340호, PCT/AU87/00139호 등과 같이 많은 기술들이 알려져 있다. 이런 기술들은 고가의 장치를 사용하여 수술을 통하여 이식시키거나, 특별한 이식 기구를 사용하여 압착 제조된 소마토트로핀을 동물 체내에 이식시켜 지속성을 확보하려 하였다. 이러한 이식 기술들은 원하는 방출 양과 지속효과를 얻기에는 바람직하지만, 동물에 적용하기 힘들 뿐 아니라 동물들이 느끼는 이물감도 크다는 단점이 있다.

☞ 앞에서 언급했던 단순히 오일을 사용한 소마토트로핀 조성물에서 발생될 수도 있는 약제

의 산화 작용을 방지할 목적으로 항산화제로 사용되고 있는 초산 토코페롤을 사용하여 소마토트로핀의 지속성을 연장시키고자 했던 기술들도 있었으나(미국특허 제5520927호, 대한민국 특허 등록 번호 제0177306호), 이 경우들은 초산 토코페롤 또는 비타민 A가 온도가 낮아짐에 따라 점도가 급격히 증가되어, 겨울철이나 추운 지방에서 사용하기에는 주사능이 좋지 않을 뿐만 아니라, 소마토트로핀 조성물의 보관 조건인 냉장에서 바로 꺼내어 사용하기에는 주사능이 좋지 않아 상온에서 수십 분간 녹인 후 사용해야 하며, 상온 주사능도 좋지 않아 사용자가 주사 시 커다란 힘이 들고, 주사 시간도 길어지므로 투여 받는 동물에게는 고통이 배가될 것이다.

<9> 본 발명자들은 이상 언급한 바와 같은 종래의 소마토트로핀 제형의 단점을 고려하여 이를 해결하고자 연구한 결과, 소마토트로핀에 지용성 비타민을 적정 비율로 혼합한 후, 여기에 주사능을 개선시킬 수 있는 적정량의 윤활제(lubricant)를 첨가하여 제형화 시킴으로써, 지금까지의 투여 수단으로서 가장 보편화된 주사 방법을 통하여 체내에 주입할 수 있을 뿐 아니라, 기온이 떨어지는 겨울철이나 보관 조건인 냉장에서 바로 꺼내어 사용하여도 우수한 주사능을 유지시켜 주사할 수 있도록 고안하였으며, 기존의 소마토트로핀의 지속 효과 및 생리 활성 효과도 동등 이상으로 개선시켰다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<10> 즉, 본 발명의 목적은 지금까지의 투여 수단으로서 가장 보편화된 주사 방법으로 체내에 보다 손쉽게 주입할 수 있을 뿐 아니라, 별도로 투여하던 비타민 제제를 소마토트로핀과 함께 동시에 투여하여, 소마토트로핀 투여에 따른 산유량 증가 효과 뿐만 아니라 유방염 및 대사성 질병의 발생을 감소시키고 번식 효율을 향상시킬 수 있으며, 동물의 주사 횟수를 줄여 이에 따른 고통을 경감시킴과 동시에, 투여에 필요한 노동력과 비용도

절감시킬 수 있도록 주사능이 개선된 소마토트로핀 및 비타민 조성물을 제공하고 있으며, 추운 지방이나 겨울철 뿐만 아니라 보관 조건인 냉장에서 바로 꺼내어 사용할 수 있고, 실온에도 주사능이 대폭적으로 개선되어 투여하기에 힘이 들지 않는 소마토트로핀 조성물을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

<11> 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명에서는 소마토트로핀과 적어도 1종의 지용성 비타민이 혼합된 것을 특징으로 하고, 여기에 생체 적합한 윤활제를 첨가하여 주사능을 대폭적으로 개선한 조성물에 관한 것이다.

<12> 이하 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

<13> 본 발명의 조성물에서 소마토트로핀에 혼합되는 비타민은, 예를 들어 비타민 A 및 E와 같은 지용성 비타민으로서, 소마토트로핀과 같은 단백질 약물이 수분과 결합할 때 불안정화 되는 점을 극복할 수 있다는 점에서 혼합 제형 제조에 유리한 약물이 된다.

<14> 이러한 제형 상의 장점에 덧붙여, 비타민 A는 망막에서 빛을 감수하는 세포인 간체와 원추체 중에 존재하는 감광색소 로돕신(rhodopsin)과 아이오돕신(iodopsin)에 관련하여 시각 특히 암순응을 높이는 작용을 한다. 또한, 점막의 이상 건조와 변성, 각화, 손상, 안구 건조증 및 각막 연화증을 개선하고 질병에 대한 저항력을 증가시키는 역할을 하며, 이 밖에도 상피 조직의 유지, 골 및 치아의 성장에 필수 요소이며 성장 촉진 작용도 갖는 것으로 알려져 있다.

<15> 또한, 비타민 E는 동물에 있어서 결핍되면 근육 섬유가 부분적으로 회색으로 변화하는 백근병(white muscle disease)에 걸리고 근육이 위축된다. 근위축증의 초기 증상은 몸

전체에 유연성이 없어지고 뻣뻣해 보이다가 점차 허약해져 마비되며 호흡 곤란도 나타나는 데, 증상이 심하면 포유도 힘들어진다. 역시 비타민 E는 불임증을 극복한다는 뜻에서 항불임성 비타민이라고도 하며 성장을 촉진한다. 이밖에도 정상적인 생식 과정을 도와주고 근육 발달 이상을 예방해 주며, 뇌연화증, 근육활동 불규칙, 근 경축, 운동 실조 및 강직성 경련을 예방할 수 있다.

<16> 이제까지의 소마토트로핀 조성물들은 단지 대상 동물에 적용하여 생산성과 투여 횟수를 감소시키는 것 만을 고려하여 제조되었다. 예를 들면 소마토트로핀을 젖소에 적용하여 산유량을 촉진시키고, 소마토트로핀의 생체 대 저속성을 연장하여 빈번한 투여에 따른 투여자의 노동력을 고려하는데 초점을 맞추어 고안되었다. 이렇게 동물의 건강 상태는 고려하지 않은 채 생산성에만 초점을 두고 소마토트로핀을 적용한다면, 이에 따른 부작용이 빈번하게 나타날 수도 있을 것이다. 특히 젖소에서 가장 문제시되는 유방염과 같은 질병은 주로 환경적인 소인과 착유 시 위생적인 소인에 의해 주로 발생되지만, 소의 개체에 따른 능력에 의해서도 유방염의 발생 빈도가 차이가 나는 것으로 보고되어 있다. 즉, 산유량이 적은 저능력 우보다는 산유량이 많은 고능력 우에서 비교적 더 잘 발생되는 것으로 알려져 있다. 그러므로 소마토트로핀을 사용해 산유량을 증가 시킬 경우 유방염의 예방을 위해서는 청결한 착유 조건은 말할 것도 없고, 소의 산유 능력에 따라 적당한 조치를 취해 주어 유방염을 예방해주어야만 할 것이다. 위에서 언급했듯이 유방염의 원인은 여러 가지 소인이 있겠지만, 예방을 위한 대책의 한 가지로서 젖소를 세균에 대한 저항력을 높여 주어 유방염을 예방할 수 있도록 조치해 주는 것이 바람직 할 것이다. 이를 위해서는 적절한 사양 관리도 중요하지만, 적당한 약물을 공급해 줌으로서 이와 같은 효과를 얻을 수 있으며, 이러한 약물로는 비타민류를 들 수 있다. 즉, 비타민

A나 E가 결핍되면 유두관, 유두조 등의 점막 상피 세포가 각화되어 세균의 침입, 증식이 용이해진다. 이렇게 증식된 세균은 유선조로 침입하여 본격적인 유방염을 발생시킨다. 또한 유두관 내면의 보호 물질인 케라틴 및 면역 글로부린의 합성 능력을 저하시켜 ~~심각한~~ 유방염으로 발전된다.

<17> 유방염 검사는 몇 가지 방법이 있지만, 주로 우유 중 체세포 수를 검사하므로써 유방염의 유무를 알 수 있다. 이 검사 결과 판정 기준은 우유 ~~때~~당 체세포수로 유방염의 정도를 판정하며, 체세포 수가 낮을수록 유방염이 없는 젖소에서 생산된 질좋은 우유로 인정받는다.

<18> 그러므로 본 발명에서는 비타민 A나 E를 사용한 소마토트로핀 제형을 제조하여 산유량 증가와 이로 인해 올 수도 있었던 부작용을 최소화하여 대상 동물의 건강 증진에 기여할 수 있을 뿐만 아니라, 단백질 약물인 소마토트로핀의 생리 활성에 영향을 주지않고, 주사능을 대폭적으로 개선시켜 투여자의 편리성을 극대화시킨 소마토트로핀 조성물을 제조하였다.

<19> 이들 지용성 비타민 중, 특히 비타민 A는 과량 투여시 부작용이 발생될 수 있으므로 주의하여 제형을 제조해야 하며, 적정 용량을 조성물에 첨가하므로써 비타민의 효과 및 소마토트로핀의 효과를 극대화시킬 수 있다.

<20> 본 발명의 핵심인 조성물의 주사능을 개선시키는 유흘제들로서는 약제학적으로 사용이 가능하면서 소마토트로핀의 생리 활성에 영향을 주지 않는 물질들로서, 이런 물질들은 약제학적으로 사용 가능한 알코올 및 그 유도체, 바람직하게는 벤질 알코올, 에칠 알코올, 이소프로필 알코올, 부칠 알코올 등이 포함될 수 있다. 이와 더불어 알코올과 지방산의 에스테르도 포함되는데, 대표적인 물질로는 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이

트, 이소프로필 라우레이트, 이소프로필 라노레이트, 이소프로필 팔미테이트 등이 포함될 수 있다. 또한 액상인 불포화 지방산도 포함되는데, 올레인 산, 리놀레익 산, 리놀레닉 산 등도 포함된다. 그리고 방향족 알코올과 산의 에스테르인 벤질 벤조에이트 등이 포함되며, 그 밖의 물질로는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(브리지 류), 글리코 퓨롤, 폴리에틸렌 글리콜의 유도체, 글리세린 등도 포함된다. 본 발명에 사용하고 있는 윤활제는 지용성 비타민 류, 특히 비타민 A 또는 E 및 그들의 유도체에 잘 혼합되어 주사능을 개선시킬 수 있는 약제학적으로 사용 가능한 물질이면 본 발명에 포함되며, 이런 윤활제는 단독 또는 2종 이상 혼합하여 사용할 수도 있다.

<21> 본 발명의 조성물에 사용할 수 있는 소마토트로핀은 일반적으로 동물의 소마토트로핀일 수 있으나, 소나 돼지의 소마토트로핀을 사용하는 것이 바람직하며, 동물의 뇌하수체에서 고도의 정제 과정을 거쳐 생산된 천연의 소마토트로핀이거나 DNA 재조합 방식에 의해 인위적으로 생산된 소마토트로핀을 사용할 수도 있다.

<22> 또한 본 발명의 조성물에 사용할 수 있는 비타민 A나 그 유도체는 모든 형태의 광학 이성질체의 비타민 A, ~~비타민 A~~ 아세테이트, 비타민 A 팔미테이트, 비타민 A 프로피오네이트 등으로서 소마토트로핀의 생리 활성에 영향을 주지 않는 형태의 비타민 A는 사용 가능하며, 역시 본 발명의 조성물에 사용할 수 있는 비타민 E나 그 유도체도 모든 형태의 광학 이성질체의 비타민 E, 비타민 E 아세테이트, 비타민 E 석시네이트, 비타민 E 니코티네이트, 비타민 E 포스페이트 등으로서 소마토트로핀의 생리 활성에 영향을 주지 않는 형태의 비타민 E는 사용할 수 있다.

<23> 본 발명의 조성물에 있어서, 소마토트로핀은 전체 조성물의 10 내지 50중량%로 함유되는
것이 바람직하며, 비타민 A는 소마토트로핀 1g 당 100,000 내지 5,000,000 단위, 더욱

바람직하게는 300,000 내지 3,500,000 단위, 그리고 비타민 E는 소마토트로핀 1g 당 500 내지 12,000 단위, 더욱 바람직하게는 1,500 내지 8,500 단위의 범위 내로 혼합되는 것이 바람직하다. 그리고 윤활제는 전체 조성물의 0.5 내지 25중량%로 함유할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 1 내지 15중량%로 함유하는 것이 바람직하다.

<24> 본 발명의 조성물 제조시, 소마토트로핀의 분말 형태는 소마토트로핀 용액을 단독으로 동결 건조시키거나, 소마토트로핀 용액에 레시틴 등과 같은 약제학적 부형제를 사용하여 미세 입자로 만들어 동결 건조시킬 수도 있고, 또는 소마토트로핀의 용액에 슈크로우즈, 만니틀, 트레할로우즈 등과 같은 안정화제를 혼합하여 동결 건조 시킬 수도 있다. 이렇게 동결 건조된 소마토트로핀 분말은 수분 함량과 입자 크기를 고려해야 하는데, 소마토트로핀의 안정성과 관련있는 수분 함량은 3% 이하가 바람직하며, 조성물의 장기 보관에 의한 층 분리 현상과 주사능에 관련이 있는 입자도 크기는 $10\mu\text{m}$ 이하가 바람직할 것이다. 만약 동결 건조된 소마토트로핀의 입자가 원하는 크기 이상일 경우에는 볼 밀(Ball mill) 과정이나 에어 제트 밀(Air jet mill) 과정을 도입하여 소마토트로핀의 질적인 변화가 없는 조건으로 입자 크기를 감소시키는 것이 필요할 것이다. 이렇게 제조된 소마토트로핀 분말에 적정량의 지용성 비타민들과 균질 혼합시킴으로써, 소마토트로핀과 비타민의 합체 조성물을 제조할 수 있다.

<25> 이하 본 발명을 실시예에 의거하여 더욱 설명하면 다음과 같다. 단, 하기의 실시예들은 본 발명의 예시일 뿐 본 발명이 이를 만으로 제한되는 것은 아니다.

<26> 실시예 1

<27> 소 소마토트로핀(LG화학 바이오텍 연구소) 용액(130.5mg/ml) 3000ml을 동결 건조 트레이

에 1000ml 씩 3개의 트레이에 담아 동결 건조기에 넣고 약 48시간 동안 동결 건조하였다. 동결 건조가 끝난 분말은 입자도를 감소시키기 위해 에어 제트 밀링기를 사용하여 평균 8μm가 되도록 분쇄하였다. 이 분말 형태의 소 소마토트로핀은 가열형 수분 측정기로 수분 함량 측정시 1.4%로 나타났다.

<28> 동결 건조된 소 소마토트로핀 분말에 아래 표 1과 같은 양으로 비타민 E 아세테이트(1g = 1,000unit, ROCHE) 및 벤질알코올을 넣고 균질 혼합기를 사용하여 균질 혼합 시켰다.

<29> 균질 혼합된 각 조성물 2g을 취하여 16게이지, 1.7cm 길이의 니들이 부착된 직경 9.8mm의 폴리프로필렌 주사기에 채워 넣어 주사능 측정 샘플로 준비하였다. 준비된 샘플은 상온(22°C)과 저온(4°C)에서 24시간 동안 보관하였다. 각 온도에서 주사능 측정기(Test Stand Model 2252와 CPU gauge 9500 series, Aikoh Engineering, Japan)를 사용하여 분당 7.8cm의 속도로 전진시켜 주사능을 측정하였다. 측정된 결과는 표 1에 나타내었다.

<30> 【표 1】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	벤질알코올의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.70	0.30	4.65	10.72
	14.25	0.75	2.86	10.01
	14.00	1.00	2.51	9.37
	13.75	1.25	2.13	7.73
	13.50	1.50	1.87	5.82
2.00	18.00	0	3.42	11.95
	16.75	1.25	1.82	5.66
8.00	12.00	0	9.04	>20
	10.75	1.25	3.23	9.99

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<31> 실시예 2

<32> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 이소프

로 필알코올을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 2에 나타내었다.

<33> 【표 2】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양 (g)	이소프로필알코올의 양 (g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.50	0.50	2.78	9.74
	14.00	1.00	1.83	4.67
	13.50	1.50	1.65	2.90

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<34> 실시예 3

<35> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 에틸알코올을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 3에 나타내었다.

<36> 【표 3】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양 (g)	에틸알코올의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.50	0.50	4.39	14.29
	14.00	1.00	2.94	12.84
	13.50	1.50	2.00	8.71

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<37> 실시예 4

<38> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 에틸올레이트를 사용하여 제조하였다. 결과는 표 4에 나타내었다.

<39>

【표 4】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	에틸올레이트의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.00	1.00	2.33	9.48
	13.75	1.25	2.47	7.99
	13.50	1.50	2.15	5.51
	13.00	2.00	1.70	4.07
	12.00	3.00	1.58	2.12

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<40> 실시예 5

<41> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 벤질벤조에이트를 사용하여 제조하였다. 결과는 표 5에 나타내었다.

<42> 【표 5】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	벤질벤조에이트의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.00	1.00	2.83	10.48
	13.00	2.00	2.06	7.55
	12.75	2.25	2.04	7.11
	12.50	2.50	1.98	4.79
	12.00	3.00	1.82	3.98

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<43> 실시예 6

<44> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 브리지 30을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 6에 나타내었다.

<45>

【표 6】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	브리지 300의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	12.00	3.00	1.93	4.24

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<46> 실시예 7

<47> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 올레인산을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 7에 나타내었다.

<48> 【표 7】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	올레인산의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	12.00	3.00	1.72	4.20

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<49> 실시예 8

<50> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 글리코 퓨를 을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 8에 나타내었다.

<51> 【표 8】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	글리코 퓨의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.00	1.00	3.10	9.95
	13.75	1.25	2.63	9.56
	13.50	1.50	2.28	8.61
	13.25	1.75	2.05	7.56
	13.00	2.00	2.06	5.61
	12.00	3.00	1.72	3.32

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<52> 실시예 9

<53> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제를 폴리에틸렌 글리콜 400 디메틸에테르를 사용하여 제조하였다. 결과는 표 9에 나타내었다.

<54> 【표 9】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	폴리에틸렌글리콜 400 디메틸에테르의 양(g)	주사능(kgf)	
			상온	저온
5.00	15.00	0	5.24	14.76
	14.25	0.75	3.15	11.29
	13.50	1.50	2.48	6.58
	12.00	3.00	1.62	2.97

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<55> 실시예 10

<56> 실시예 1과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 비타민 E 아세테이트와 비타민 A 아세테이트($1g = 2,800,000$ IU, Sigma, U.S.A.)를 혼합하여 사용하였으며, 윤활제는 벤질알코올을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 10에 나타내었다.

<57> 【표 10】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	비타민 A 아세테이트의 양(g)	벤질알코올의 양(g)	주사능(kgf)	
				상온	저온
5.00	13.20	1.80	0	5.19	14.82
	12.60	0.90	1.50	2.16	5.61
	12.20	1.80	1.00	2.16	8.82
	11.70	1.80	1.50	2.04	5.59
	10.70	1.80	2.50	1.92	2.89
	8.35	5.40	1.25	2.06	5.64

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<58> 실시예 11

<59> 실시예 10과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제는 벤질벤조에이트를 사용하여 제조하였다. 결과는 표 11에 나타내었다.

<60> 【표 11】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	비타민 A 아세테이트의 양(g)	벤질벤조에이트의 양(g)	주사능(kgf)	
				상온	저온
5.00	13.20	1.80	0	5.19	14.82
	11.20	1.80	2.00	2.52	9.56
	10.70	1.80	2.50	2.20	6.63
	10.20	1.80	3.00	1.83	6.29

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<61> 실시예 12

<62> 실시예 10과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 윤활제는 벤질알코올과 벤질벤조에이트를 혼합 사용하여 제조하였다. 결과는 표 12에 나타내었다.

<63> 【표 12】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	비타민 A 아세테이트의 양(g)	벤질알코올의 양(g)	벤질벤조에이트의 양(g)	주사능(kgf)	
					상온	저온
5.00	13.20	1.80	0	0	5.19	14.82
	11.70	1.80	1.00	0.50	2.16	6.96
	11.20	1.80	1.00	1.00	1.63	6.71
	13.00	0	1.00	1.00	1.61	5.16
	10.70	1.80	1.00	1.50	1.67	4.67
	10.20	1.80	1.00	2.00	1.53	3.43

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<64> 실시예 13

<65> 실시예 10과 같은 방법으로 조성물을 제조하고 주사능을 측정하되, 비타민 A 아세테이트 대신 비타민 A 팔미테이트(1g = 1,700,000IU, ROCHE, Switzerland)를 사용하였고, 윤활제는 에틸올레이트를 사용하여 제조하였다. 결과는 표 13에 나타내었다.

<66> 【표 13】

bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	비타민 A 팔미테이트의 양(g)	에틸올레이트의 양(g)	주사능(kgf)	
				상온	저온
5.00	12.00	3.00	0	3.56	13.86
	10.00	5.00	0	3.27	12.22
	11.00	3.00	1.00	2.01	6.23
	10.00	3.00	2.00	1.62	2.82

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<67> 실시예 14

<68> 소 소마토트로핀(LG화학 바이오텍 연구소) 용액(130.5mg/ml) 100ml에 레시틴 26.1g을 넣고 30분 동안 균질 혼합기로 혼합한 다음, 미세 분쇄기(microfluidizer)에 넣고 입자 크기가 200nm 이하가 될 때까지 분쇄시켰다. 이 혼탁액을 0.22μm 필터를 통과해서 멸균시킨 후, 1개의 동결 건조기 트레이에 담아 동결 건조기에 넣고 약 48시간 동안 동결 건조하였다. 동결 건조가 끝난 분말은 입자도를 감소시키기 위해 에어 제트 밀링기를 사용하여 평균 8μm가 되도록 분쇄하였다. 이 분말 형태의 소 소마토트로핀은 가열형 수분 측정기로 수분 함량 측정시 1.6%로 나타났다.

<69> 동결 건조된 레시틴-소 소마토트로핀 분말을 사용하여 실시예 1과 같은 방법으로 제조하고 주사능을 측정하되, 아래 표 14와 같은 양을 사용하여 제조하였다. 결과는 표 14에 나타내었다.

<70> 【표 14】

bST의 양(g)	레시틴의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	벤질알코올의 양(g)	주사능(kgf)	
				상온	저온
5.00	1.00	14.00	0	4.97	15.25
		12.75	1.25	2.83	10.12

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<71> 실시예 15

<72> 아래 표 15와 같이 제조된 조성물들로 동물 실험을 실시하였다. 암놈 SD 8-9주령 (180-220g)의 랫트를 사용하여 실험하였다.

<73> 동물실의 명암주기는 12시간 간격으로 하였고, 물과 사료는 자유 급식시켰다. 한 조성물 당 8마리씩을 사용하였고, 한 케이지 당 4마리씩 넣어 실험하였다. 랫트에 조성물을 투여하기 전에 무게를 측정하여, 평균 체중 및 표준 오차를 근거하여 무작위로 처리군을 분리하였으며, 투여 전 체중을 각 개체의 기준 체중으로 삼았다. 각 조성물 80mg(소소마토트로핀 20mg에 해당됨)씩을 랫트의 복부 피하에 주사하고, 투여 후 9일 동안 매일 일정한 시간에 무게를 측정하였다. 대조군으로는 아무 것도 투여하지 않은 랫트 8마리에 대하여 시험 기간 동안 같은 방법으로 무게를 측정하였다. 조성물 투여 후에 측정된 각 군의 랫트 무게를 축적된 평균 무게 증가량(cumulative mean weight gain)으로 표 16에 나타내었다.

<74> 【표 15】

조성물 번호	bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	비타민 A 아세테이트의 양(g)	운활제의 종류 및 양(g)
1	5.00	15.00	0	0
2		13.20	1.80	0
3		13.50	0	벤질알코올 1.50
4		11.70	1.80	벤질알코올 1.50
5		12.20	1.80	벤질알코올 1.00
6		14.00	0	에틸올레이트 1.00

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<75>

【표 16】

		조성물 번호						음성 대조군
		1	2	3	4	5	6	
일 자	1	8.03	12.79	13.23	11.48	12.25	13.03	5.11
	2	21.51	23.06	21.56	23.18	21.80	23.20	10.48
	3	23.73	24.58	25.63	28.03	24.89	23.94	12.43
	4	26.78	28.18	27.81	32.36	33.11	28.39	9.40
	5	29.55	33.31	34.18	37.00	36.55	35.10	15.53
	6	37.79	40.95	32.76	41.46	41.59	39.20	19.93
	7	40.05	44.59	39.78	48.24	45.01	44.70	21.36
	8	35.49	40.84	38.38	44.49	44.38	40.61	19.74
	9	35.09	42.53	43.18	49.70	44.79	42.76	22.88

* 음성대조군은 아무 것도 투여하지 않은 대조군
* 단위 g

<76> 실시예 16

<77> 아래 표 17과 같이 윤활제를 2종류를 혼합 사용하여 제조된 조성물로 실시예 13과 같이 동물 실험을 실시하였다. 조성물 투여 후에 측정된 각 군의 랫트 무게를 축적된 평균 무게 증가량(cumulative mean weight gain)으로 표 18에 나타내었다.

<78> 【표 17】

조성물 번호	bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	비타민 A 아세테이트의 양(g)	윤활제의 종류 및 양(g)
1	5.00	13.20	1.80	0
2		11.20	1.80	벤질알코올 1.00, 벤질벤조에이트 1.00

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<79>

【표 18】

		조성물 번호		
		1	2	음성 대조군
일 자	1	10.63	10.86	1.71
	2	19.95	18.89	7.14
	3	24.08	23.45	7.45
	4	28.10	27.73	9.51
	5	32.26	33.20	13.55
	6	38.18	39.63	17.46
	7	42.44	43.09	15.64
	8	45.33	46.24	15.84
	9	43.75	44.81	19.96

* 음성 대조군은 아무 것도 투여하지 않은 대조군
* 단위 g

<80> 실시예 17

<81> 실시예 14와 같이 제조된 레시틴 - 소 소마토트로핀을 사용하여 아래 표 19와 같이 제조된 조성물로 정상 랫트 대신 유전적으로 유도된 난장이 암놈 8주령 랫트(dwarf rat, 90 - 120g)를 사용하여 실시예 15와 같이 동물 실험을 실시하였다. 조성물 투여 후에 측정된 각 군의 랫트 무게를 축적된 평균 무게 증가량(cumulative mean weight gain)으로 표 20에 나타내었다.

<82> 【표 19】

조성물 번호	bST의 양(g)	비타민 E 아세테이트의 양(g)	레시틴의 양(g)	윤활제의 종류 및 양(g)
1	5.00	15.00	0	0
2		12.75	1.00	벤질알코올 1.25
3		12.00	1.00	벤질알코올 1.00, 벤질벤조에이트 1.00
4		14.00	1.00	0

* bST = 소(牛) 소마토트로핀의 약자

<83>

【표 20】

		조성물 번호				
		1	2	3	4	음성 대조군
일 자	1	8.39	14.01	6.80	9.85	1.93
	2	12.49	17.59	13.48	11.57	3.45
	3	16.45	20.47	17.44	16.67	5.17
	4	20.25	27.63	23.58	22.87	7.37
	5	23.03	32.31	28.16	28.41	5.65
	6	28.87	35.99	31.14	31.71	8.29
	7	28.57	36.63	38.16	34.17	10.15
	8	26.21	36.19	40.56	33.55	11.61
	9	29.55	39.77	44.34	37.19	11.13

* 음성 대조군은 아무 것도 투여하지 않은 대조군
* 단위 g

<84> 상기 표 16, 18 및 20에서 보듯이, 본 발명의 조성물은 투여 9일째에는 음성 대조군에 비하여 약 20g 이상의 체중 증가를 보였으며, 유후제가 첨가되지 않은 조성물들과 비교해도 생물학적 효과가 동등 이상이었고, 주사능도 개선되어 투여자의 편리성을 극대화 할 수 있음을 확인할 수 있었다.

【발명의 효과】

<85> 따라서, 본 발명에 의하면 상온 및 저온 주사능이 우수하여 동물의 생체 내로 소마토트로핀을 주사에 의하여 투여하기 위한 편리성을 극대화한 소마토트로핀을 함유하는 주사용 조성물을 제공하는 효과가 있음을 알 수 있다.

<86> 또한, 본 발명에 의하면 소마토트로핀과 함께 지용성 비타민, 특히 비타민 A 및 비타민 E 등을 함께 투여하여 산유량의 증가에 따라 나타날 수 있는 소의 유방염의 발생 등을 예방할 수 있는 소마토트로핀을 함유하는 주사용 조성물을 제공하는 효과가 있음을 알 수 있다.

<87> 이상에서 본 발명은 기재된 구체예에 대해서만 상세히 설명되었지만 본 발명의 기술사상 범위 내에서 다양한 변형 및 수정이 가능함은 당업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속함은 당연한 것이다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

소마토트로핀과 적어도 1종의 지용성 비타민에 약제학적으로 사용가능한 윤활제로 구성된 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

소마토트로핀은 유전자 재조합 방식에 의해 생산된 소마토트로핀인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서,

소마토트로핀은 전체 조성물 중 10 내지 50중량%로 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물

【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

상기 지용성 비타민은 비타민 A 또는 비타민 E 그리고 그것들의 유도체인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 5】

제 4 항에 있어서,

비타민 A 또는 그 유도체는 소마토트로핀 1g 당 100,000 내지 5,000,000 비타민 A 단위를 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 6】

제 4 항에 있어서,

비타민 E 또는 그 유도체는 소마토트로핀 1g 당 500 내지 12,000 비타민 E 단위를 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 7】

제 1 항에 있어서,

약제학적으로 사용 가능한 윤활제는 지용성 비타민류와 혼합 가능한 윤활제로서, 단독 또는 2종 이상 혼합하여 사용한 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 8】

제 7 항에 있어서,

약제학적으로 사용이 가능한 윤활제는 알코올 및 그 유도체, 알코올과 지방산의 에스테르, 불포화 지방산, 방향족 알코올과 산의 에스테르, 그 밖에 지용성 비타민 류와 혼합 가능한 물질인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 9】

제 8 항에 있어서,

알코올 및 그 유도체는 벤질 알코올, 에칠 알코올, 이소프로필 알코올, 부칠 알코올 등인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 10】

제 8 항에 있어서,

알코올과 지방산의 에스테르는 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 라

우레이트, 이소프로필 라노레이트, 이소프로필 팔미테이트 등인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 11】

제 8 항에 있어서,

불포화 지방산은 올레인 산, 리놀레이크 산, 리놀레닉 산 등인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 12】

제 8 항에 있어서,

방향족 알코올과 산의 에스테르는 벤질 벤조에이트 등인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 13】

제 8 항에 있어서,

그 밖의 물질로는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 글리코 퓨롤, 폴리에틸렌 글리콜의 유도체, 글리세린 등인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 14】

제 7 항에 있어서,

윤활제는 전체 조성물 중 0.5 내지 25중량%로 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.